

BEST AVAILABLE COPY

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 794 366**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②1 N° d'enregistrement national : **99 11061**

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 7/48, A 61 K 31/20, A 61 P 17/00 // (A 61 K 31/20, 31:575)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.09.99.

③0 Priorité : 03.06.99 KR 09926753.

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 08.12.00 Bulletin 00/49.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : KIM HYUN JOON — KR et INTER-COSM BIOTECH LABORATOIRES INCORPORATED — KR.

⑦2 Inventeur(s) : KIM HYUN JOON.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET ORES.

⑤4 COMPOSITIONS POUR SOINS DERMQUES ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DES LÉSIONS CUTANÉES.

⑤7 On décrit des compositions pour soins dermiques et leur utilisation pour guérir la peau endommagée. Elles sont identiques en constituants lipidiques et propriété structurale, aux membranes épidermiques. Elles comprennent les constituants majeurs des membranes du stratum corneum, incluant les céramides, le cholestérol et les acides gras, les constituants majeurs des membranes endodermiques incluant la lecithine et triglycéride, et des substances physiologiques actives incluant la phytosphingosine et ses dérivés. Sans causer d'effets secondaires, elles sont de loin supérieures en capacité de pénétration dermique et de rétention d'eau. De mêmes composition et propriétés structurales que les membranes épidermiques, elles fortifient les feuillets bicouches lamellaires intercellulaires du stratum corneum pour fonctionner comme une barrière épidermique, ce qui entraîne une grande réduction des pertes d'eau transcutanées et un excellent effet d'hydratation et d'émolliation sur l'épiderme. Elles sont très efficaces pour guérir la peau endommagée et l'acné.

FR 2 794 366 - A1



COMPOSITIONS POUR SOINS DERMQUES ET LEUR UTILISATION
DANS LE TRAITEMENT DES LSIONS CUTANES

HISTORIQUE DE L'INVENTION

5

1. Domaine de l'invention

La présente invention a trait d'une manière générale, à des compositions pour soins dermiques qui, en constituant lipidique et en propriété structurale, sont identiques aux membranes épidermiques, et plus particulièrement, à des compositions pour soins dermiques qui sont supérieures du point de vue capacité de pénétration dans la peau et de rétention d'eau, et présentant de ce fait une excellente activité thérapeutique sur la peau blessée. De même, la présente invention est concernée par l'emploi de telles compositions pour soins dermiques dans la guérison des blessures de la peau.

20

2. Description de l'art antérieur

Une connaissance profonde de la structure de la peau et de la composition membranaire et des propriétés physiques des cellules dermiques est indispensable et utile pour le développement d'applications dermiques destinées à maintenir la santé de la peau.

25

L'architecture de la peau est composée du derme et de l'épiderme qui sont classifiés selon la différenciation des cellules kératocytes d'une couche de base. En particulier, les couches les plus extérieures, anucléaires et conifiées de l'épiderme sont connues globalement sous le nom de stratum corneum.

30

En règle générale, le stratum corneum est responsable essentiellement de la protection de la

35

peau vis-à-vis des environnements physique et chimique externes, de même qu'il fonctionne en tant que barrière dermique contre une perte excessive d'eau transcutanée vers l'environnement. Le dysfonctionnement de cette barrière épidermique peut causer la sécheresse de la peau, ce qui peut se manifester dans diverses lésions cutanées et maladies de peau. Les soins dermiques consistent donc fondamentalement à humidifier la peau.

La peau est exposée à de nombreuses bactéries. En effet, dans les conditions normales, des bactéries sont présentes sur la peau, empêchant ainsi les bactéries nuisibles de causer des lésions ou maladies cutanées. Autrement dit, lorsque la flore bactérienne sur la peau est déséquilibrée, il se produit des maladies de peau. De ce point de vue, certains lipides du stratum corneum sont responsables du maintien de la flore bactérienne normale sur la peau [Tannock, G.W., dans « Normal Microflora » (Eds. Chapman & Hall), p. 3-8, 1995].

Au cours de la dernière décennie, des recherches extensive et intensives ont été axées sur les compositions lipidiques intercellulaires du stratum corneum et sur leurs propriétés physicochimiques et fonctions biologiques. Les membranes cellulaires dermiques sont de structure bicouche lamellaire lipidique et elles diffèrent d'une couche dermique à l'autre, du point de vue du type et de la composition lipidiques.

Les phospholipides, un des types majeurs de lipides membranaires, deviennent plus rares dans les membranes qui sont plus près des couches les plus extérieures du stratum corneum alors que les céramides y sont plus abondants. Les lipides membranaires du stratum corneum sont connus pour

contenir environ 40 % de céramides, environ 25 % de cholestérol, environ 25 % d'acides gras et environ 10 % de sulfate de cholestérol.

Il est généralement admis que les céramides jouent un rôle particulièrement important dans la prévention des pertes d'eau à travers le stratum corneum et dans la restauration des couches dermiques endommagées. Des rapports récents ont révélé que la phytosphingosine, un précurseur de céramide, a une activité contre les microbes, en fonctionnant pour maintenir la flore bactérienne normale sur la peau bien que sa teneur dans le stratum corneum soit faible (Bibel, D.J., et al., « Topical sphingolipids in antiseptis and antifungal therapy : Clinical and Experimental Dermatology » 1995 : 20, p. 395-400 ; Bibel, D.J., et al., « Antimicrobial Activity of Stratum Corneum Lipids from Normal and Essential Fatty Acid-Deficient Mice », J. Invest. Dermatol. 92 : 632-638, 1989 ; Bibel, D.J., et al., « Antimicrobial Activity of Sphingosines : J. Invest. Dermatol., 98 : 269-273, 1992).

Les résultats des recherches montrant que diverses maladies de peau comprenant la dermatite atopique sont attribuées à des changements anormaux de la composition lipidique membranaire du stratum corneum ont conduit la dermatologie et la cosmétologie à accorder une attention nouvelle aux principaux lipides membranaires du stratum corneum, aux céramides, au cholestérol et aux acides gras (Mao-Qiang, M., Feingold, K.R., Thornfeldt, C.R., and Elias, P.M., « Optimization of Physiological Lipid Mixtures for Barrier Repair », J. Invest. Dermatol., 106 : 1096-1101, 1996).

Pour ces raisons, une recherche extensive est concentrée sur le développement de produits pour

soins dermiques tirant parti des lipides et de la phytosphingosine du stratum corneum. Afin de présenter une activité physiologique suffisante, ces substances doivent pénétrer à travers le stratum corneum vers les membranes épidermiques composées de phospholipides. Dans ce but, les produits lipidiques lamellaires développés doivent avoir des structures semblables à celles des lipides membranaires du stratum corneum.

Les compositions pour soins dermiques conventionnelles souffrent cependant de l'inconvénient d'être limitées dans leurs quantités d'application car les céramides et la phytosphingosine ont une faible solubilité et une forte tendance à former des cristaux eu égard à l'hydrophobie. De plus, elles provoquent des effets secondaires et elles présentent une mauvaise pénétration épidermique à cause de l'emploi de solutions et d'additifs inappropriés à la peau tels que le propylène-glycol/éthanol, etc. [De Paepe K., Vandamme, P., Roseeuw, D., et Rogiers, V., « Ceramides/Cholesterol/Free Fatty Acids Containing Cosmetics : The Effect on the Barrier Function. S.W-Journal 122 : 199-204, 1996 ; de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P., « Unwanted Effects Cosmetics and Drugs Used in Dermatology ». In ; de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1994, 3rd. ed. p. 770].

Dans le but de résoudre les problèmes mentionnés ci-dessus, des tentatives ont été faites pour développer des pseudo-céramides comprenant des produits qui sont de solubilité élevée et d'une utilisation facile. Cependant, les produits pseudo-céramides sont désavantageux du fait qu'ils

s'accumulent facilement dans la peau, en plus de celui d'être non biodégradables.

RESUME DE L'INVENTION

5

La connaissance des lipides membranaires des cellules dermiques et des leurs propriétés architecturales permet une modification et une adaptation conduisant à la présente invention.

10 C'est donc un objet de la présente invention de maîtriser les problèmes ci-dessus rencontrés dans l'art antérieur et de prévoir une composition pour soins dermiques qui comprend certaines des espèces lipidiques épidermiques et des
15 espèces lipidiques endodermiques ou leurs précurseurs, analogues ou isomères de structure similaire.

C'est un autre objet de la présente invention de prévoir une composition pour soins
20 dermiques qui est supérieure du point de vue de la dermatropicité.

C'est encore un autre objet de la présente invention de prévoir une composition pour soins dermiques qui est utile en tant qu'humidificateur
25 pour l'émolliation et l'hydratation de l'épiderme et en tant que renforçateur pour l'activité thérapeutique d'agents pharmaceutiques connus.

Sur la base de la présente invention, les objets évoqués ci-dessus ont pu être réalisés par la
30 mise au point d'une composition pour soins dermiques comprenant des céramides, du cholestérol, des acides gras, de la lécithine, des triglycérides et de la phytosphingosine ou ses dérivés. La lécithine et les triglycérides sont les constituants clés pour les
35 membranes de l'endoderme. La phytosphingosine ou ses

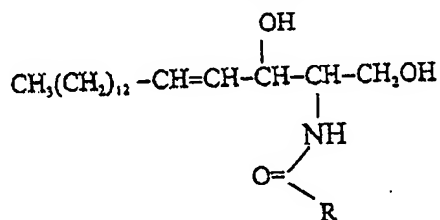
dérivés jouent un rôle dans le maintien d'un état de microflore normal sur la peau.

Les compositions pour soins dermiques suivant la présente invention comprennent des matériaux naturels qui composent les membranes dermiques mais pas de solvants tels que le propylèneglycol/éthanol, ni de surfactants synthétiques, de sorte que les compositions sont hautement compatibles avec la peau, sans causer d'effets secondaires.

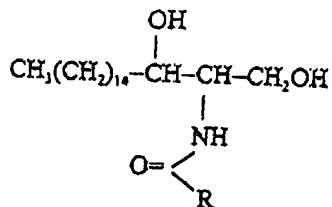
Les céramides utiles dans la présente invention comprennent les dérivés de la sphingosine, sphinganine et phytosphingosine et les mélanges de celles-ci. Les groupes de céramides 1, 2, 3, 4, 5, 6I et 6II peuvent être utilisés.

Les formules structurales des dérivés de céramide employés dans la présente invention sont les suivantes.

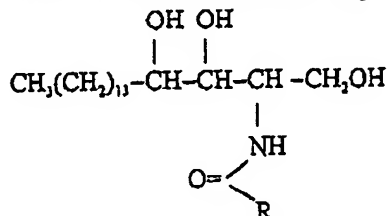
1. Dérivés de la sphingosine



2. Dérivés de la sphinganine



3. Dérivés de la phytosphingosine



où R représente un acide gras non saturé en C₆₋₂₅ qui a une ou deux doubles liaisons ou un acide gras saturé en C₆₋₂₅ qui a un groupe hydroxy en position α ou β .

Est utilisable dans la présente invention, la phytosphingosine elle-même. Les dérivés polaires sont cependant préférés du point de vue de l'émulsification et de la solubilité et ils peuvent être obtenus par les modifications suivantes de la phytosphingosine.

1. Sel organique

En utilisant des acides organiques, on prépare des sels organiques de phytosphingosine qui sont de pH neutre. Les exemples d'acides organiques disponibles comprennent le chlorure d'hydrogène, l'acide lactique, un α - ou β -hydroxyacide et l'acide salicylique.

2. Cations

Un groupe méthyle est introduit dans le groupe amino de la phytosphingosine pour synthétiser la N,N,N-triméthylphytosphingosine.

3. Tétracétylphytosphingosine (TAPS)

Ce composé est synthétisé à partir de la phytosphingosine.

Pour ce qui est du cholestérol et de ses dérivés, ils sont utiles dans la cristallisation lamellaire liquide des céramides qui ont la même structure que celle des membranes des cellules dermiques, en stabilisant les cristaux liquides. Sont utiles dans la présente invention, le cholestérol, le sulfate de cholestérol et l'hémisuccinate de cholestérol.

En tant qu'acides gras dans la composition pour soins dermiques suivant la présente invention, on utilise les acides gras saturés ou non saturés contenant 6 à 25 atomes de carbone ou des combinaisons de ceux-ci.

5 Fonctionnant en tant que renforçateur de la pénétration de la peau et en tant qu'adouçissant, le phospholipide employé dans la présente invention est de préférence hydrogéné ou hydroxylé si on prend en
10 considération la stabilité de la composition.

 Comparé aux compositions comprenant les céramides qui du point de vue structure, sont différents des membranes de cellules dermiques, les compositions de la présente invention ne provoquent
15 presque pas d'effets secondaires et ils présentent une très remarquable pénétration et humidification de la peau. De plus, les compositions de soins dermiques de la présente invention sont compatibles avec les
20 ingrédients actifs thérapeutiques, qu'ils soient hydrophobes ou hydrophiles. Associée à cette caractéristique, leur excellente délivrance du médicament permet aux compositions de soins dermiques suivant la présente invention d'être utilisées en
25 tant que préformulations de produits thérapeutiques destinés à la peau endommagée.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention prévoit une composition pour soins dermiques qui est composée des mêmes composants que dans les membranes de cellules dermiques, exerçant ainsi l'efficacité dermique suffisante des céramides et de la phytosphingosine et de ses dérivés. La présente invention concerne aussi l'emploi d'une telle composition pour soins dermiques dans la guérison des blessures de la peau.

La composition pour soins dermiques suivant la présente invention comprend les constituants majeurs pour les membranes du stratum corneum, incluant céramides, cholestérol et acides gras, les constituants majeurs pour les membranes endodermiques, incluant lécithine et triglycérides, et des substances physiologiquement actives incluant la phytosphingosine et ses dérivés.

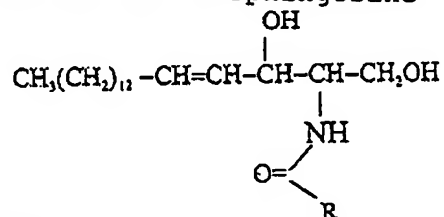
Après que des rapports révélant que les constituants pour les membranes du stratum corneum sont concernés dans divers troubles cutanés, des recherches actives ont été axées sur la restauration de la peau endommagée, par la mise en œuvre des constituants principaux pour la membrane du stratum corneum, c'est-à-dire les céramides, le cholestérol et les acides gras. Pour ce qui est de ces lipides membranaires, ils sont combinés en quantités appropriées pour donner des liposomes, une sorte de gouttelettes de lipides, qui peuvent être utilisés pour un système de délivrance de médicament pour la peau.

Cependant, les céramides, connus parmi les constituants pour les membranes du stratum corneum pour jouer le rôle le plus critique dans la restauration de la peau blessée, sont hydrophobes et

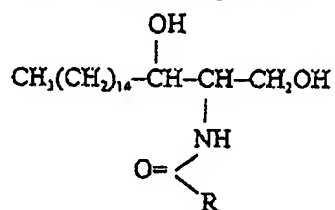
ne subissent pas de cristallisation lamellaire
liquide, ce qui rend très difficile le développement
de produits combinant à la fois stabilité, utilité et
conditions de pénétration. Dans la présente
invention, ce problème est surmonté à l'aide de
compositions pour soins dermiques de type « émulsion
huile dans l'eau » qui ne contiennent que les
matériaux naturels trouvés dans les membranes des
cellules dermiques, mais ne contiennent ni
surfactants synthétiques, ni solvants et qui sont
supérieures du point de vue dermatoplicité.

Les céramides utilisés dans la présente
invention sont des dérivés amide dans lesquels des
acides gras sont greffés sur les groupes amine de la
sphingosine, de la phytosphingosine et de la
sphinganine, donnés comme exemples à l'aide des
formules structurales suivantes :

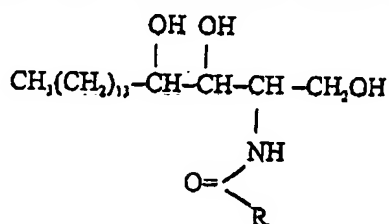
1. Dérivés de la sphingosine



2. Dérivés de la sphinganine



3. Dérivés de la phytosphingosine



où R représente un acide gras non saturé en C_{1-11} , qui a une ou deux doubles liaisons ou un acide gras saturé en C_{1-11} , qui a un groupe hydroxy en position α ou β .

5 De préférence, les dérivés de céramide sont utilisés en quantité comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition. Par exemple, une quantité se situant en dehors de l'intervalle est la cause d'une mauvaise formation
10 d'émulsion. Les quantités disponibles pour les triglycérides et la lécithine sont comprises entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids de la composition.

Le cholestérol utilisé dans la présente
15 invention est choisi au sein du groupe comprenant le cholestérol, le sulfate de cholestérol, l'hémisuccinate de cholestérol et les mélanges de ceux-ci. La présence de cholestérol est utile dans la cristallisation lamellaire liquide des céramides, en
20 stabilisant les cristaux liquides formés. Le cholestérol est de préférence utilisé en quantité comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids de la composition et le plus préférablement en quantité comprise entre 40 et 50 % en poids par
25 rapport au poids des céramides employés.

Dans le cadre de la présente invention, on peut utiliser des acides gras saturés contenant de 6 à 25 atomes de carbone, des acides gras insaturés, comprenant une ou deux doubles liaisons, contenant de 6
30 à 25 atomes de carbone, ou des combinaisons de ceux-ci. Ils sont utilisés en une quantité de 1 à 10% en poids par rapport au poids de la composition, de préférence à raison de 40 à 50% en poids par rapport au poids des céramides employés.

35 Dans la composition selon la présente invention, la lécithine et la phytosphingosine ou les dérivés de celle-ci sont de préférence utilisés chacun en quantité comprise entre 1 et 5 % en poids par rapport au poids de la composition.

Suivant la présente invention, les meilleurs effets thérapeutiques et humidifiants peuvent être obtenus dans les compositions lorsque les constituants lipidiques pour les membranes du stratum corneum sont utilisés dans un rapport pondéral céramides/cholestérol/acides gras de 2/1/1 avec maintien de la cristallisation lamellaire liquide. L'application topique de la composition pour soins dermiques ayant ce rapport pondéral, sur un site blessé de la peau, a pour résultat l'effet de restauration le plus efficace sur la peau endommagée.

La phytosphingosine telle quelle peut être utilisée dans la présente invention. En alternative elle peut être convertie en un dérivé polaire sous la forme de sels organiques, de N,N,N-triméthylphytosphingosine ou de tétraacétylphytosphingosine (TAPS) afin d'améliorer l'émulsification et la solubilité. La quantité admissible de phytosphingosine dans la composition de la présente invention est comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids de la composition.

Les dérivés de la phytosphingosine peuvent être obtenus par les modifications suivantes de la phytosphingosine.

1. Sel organique

En utilisant des acides organiques, on prépare des sels organiques de phytosphingosine qui sont de pH neutre. Les exemples d'acides organiques disponibles comprennent le chlorure d'hydrogène, l'acide lactique, un α - ou β -hydroxyacide et l'acide salicylique. Eu égard à leur acidité élevée, ces acides, bien que connus comme activant les cellules dermiques, sont difficiles à employer comme produits pour soins dermiques. Dans la présente invention cependant, ils peuvent être utilisés librement grâce

à la neutralisation de la phytosphingosine.

2. Cations

Un groupe méthyle est introduit dans le groupe amino de la phytosphingosine pour synthétiser la N,N,N-triméthylphytosphingosine.

3. Tétraacétylphytosphingosine (TAPS)

Ce composé est synthétisé à partir de la phytosphingosine.

Même présente dans les membranes du stratum corneum en quantité aussi faible que 1 % en poids, la phytosphingosine est très importante en raison de son activité antimicrobienne. Elle apporte donc une contribution au maintien de la flore bactérienne normale sur la peau. De plus, la phytosphingosine est un précurseur de céramide agissant en tant que matériau actif. Il a été trouvé qu'elle présente une bonne efficacité thérapeutique, comme cela a été mesuré chez des patients souffrant d'acné.

La lécithine, un constituant important pour les membranes cellulaires, est étudiée de façon extensive pour les systèmes de délivrance de médicament eu égard à la tendance à former des structures lipidiques bicouches et des liposomes dans l'eau. De plus, la lécithine, représentant des phospholipides, joue un rôle en tant que renforçateur de la pénétration dans la peau et en tant qu'adoucisseur de la peau. Dans la présente invention, on préfère une lécithine qui est hydrogénée ou hydroxylée avec un indice d'iode d'environ 20.

Les compositions pour soins dermiques de la présente invention forment des véhicules qui peuvent capter les matériaux bénéfiques pour la peau, de sorte que les compositions pour soins dermiques peuvent être utilisées comme préformulations de

produits pour soins dermiques lorsque des réactifs thérapeutiques sont utilisés.

5 Une meilleure compréhension de la présente invention peut être obtenue à la lumière des exemples suivants qui sont donnés pour illustrer mais qui ne doivent pas être interprétés comme limitant la présente invention.

EXEMPLE DE PREPARATION I

Préparation de sels organiques de phytosphingosine

Il a été dissous, dans l'éthanol, de la
5 phytosphingosine à laquelle il a été ajouté un
équivalent égal de solvants organiques. Après avoir
été agitée à la température ambiante pendant 30
minutes, la solution a été débarrassée de l'éthanol
sous pression réduite et additionnée d'acétone pour
10 précipiter. Les précipités ont été filtrés et séchés
(Rendement : 98 %).

EXEMPLE DE PREPARATION II

Préparation de la N,N,N-triméthylphytosphingosine

15

Il a été dissous, dans du chloroforme, de
la phytosphingosine à laquelle il a été ajouté cinq
équivalents de carbonate de sodium et cinq
équivalents d'iodure de méthyle, opération suivie
20 d'un reflux de 7 heures sous agitation. Les
précipités ont été séparés par filtration et
éliminés. Le solvant a été éliminé du filtrat, après
quoi le résidu a été additionné d'acétone. Les
précipités ainsi formés ont été filtrés et séchés
25 pour donner le composé cité en référence (Rendement :
70 %).

EXEMPLE DE PREPARATION III

Préparation de la tétraacétylphytosphingosine (TAPS)

30

Il a été dissous, dans du chloroforme
anhydre, de la phytosphingosine à laquelle il a été
ajouté cinq équivalents de triéthylamine et la
solution a été refroidie à la température ambiante.
35 Cinq équivalents d'acétyl anhydride ont été ajoutés

en 30 minutes à la solution, qui a été ensuite portée au reflux pendant 4 heures sous agitation. Après avoir été refroidie à la température ambiante, la solution a été additionnée d'un volume égal d'eau pour séparer une couche organique. Cette procédure de séparation organique a été répétée trois fois. Après que le solvant organique ait été éliminé de la couche organique par évaporation, le résidu a été cristallisé dans l'hexane. Le précipité ainsi formé a été filtré et séché pour donner le composé désiré (Rendement : 95 %).

EXEMPLE I

Certains composants de la composition pour soins dermiques suivant la présente invention ont été préparés dans une phase lipidique tandis que les autres ont été préparés dans une phase aqueuse.

Pour la phase lipidique, 1,5 g d'acide stéarique a été ajouté à 5 g de triglycéride et le mélange a été chauffé jusqu'à 80°C. Après que le mélange ait été complètement dissous, la solution a été additionnée de 3 g de cholestérol et de 5 g de céramide, et elle a été agitée jusqu'à complète dissolution. Après cela, 2 g de lécithine ont été ajoutés et dissous, puis il a été ajouté 1,5 g d'acide oléique.

Pour la phase aqueuse, 79,2 g d'eau distillée ont été chauffés jusqu'à 80°C et il y a été ajouté 2 g de phytosphingosine et 0,8 g d'acide lactique, opération suivie d'une agitation jusqu'à complète dissolution.

La phase aqueuse a été ajoutée lentement dans la phase lipidique et la solution ainsi obtenue a été agitée à 80°C pendant 30 minutes, puis

refroidie lentement à température ambiante pour donner une composition crémeuse.

EXEMPLE II

5

Pour une phase lipidique, 2 g d'acide stéarique ont été additionnés à 5 g de triglycéride et le mélange a été chauffé jusqu'à 80°C. Après que le mélange ait été complètement dissous, la solution
10 a été additionnée de 3 g de cholestérol et de 5 g de céramide, puis agitée jusqu'à complète dissolution.

Pour la phase aqueuse, 82,3 g d'eau distillée ont été chauffés jusqu'à 80°C et il y a été ajouté 2 g de phytosphingosine et 0,7 g d'acide
15 lactique, opération suivie d'une agitation jusqu'à complète dissolution.

La phase aqueuse a été ajoutée lentement dans la phase lipidique et la solution ainsi obtenue a été agitée à 80°C pendant 30 minutes, puis
20 refroidie lentement à température ambiante pour donner une composition crémeuse.

EXEMPLE III

25

Pour une phase lipidique, 1 g d'acide stéarique a été additionné à 3 g de triglycéride et le mélange a été chauffé jusqu'à 80°C. Après que le mélange ait été complètement dissous, la solution a été additionnée de 3 g de cholestérol, de 2 g de TAPS
30 et de 5 g de céramide, puis agitée jusqu'à complète dissolution. Après cela, 2 g de lécithine ont été ajoutés et dissous, puis il a été ajouté lentement, dans l'ordre, 1,5 g d'acide oléique et 1 g d'acide linoléique, sous agitation.

Pour une phase aqueuse, 80 g d'eau distillée ont été chauffés jusqu'à 80°C et il y a été ajouté 2 g d'un sel de phytosphingosine (phytosphingosine-HCl), opération suivie d'une agitation jusqu'à complète dissolution.

La phase aqueuse a été ajoutée lentement dans la phase lipidique et la solution ainsi obtenue a été agitée à 80°C pendant 30 minutes, puis refroidie lentement à température ambiante pour donner une composition crémeuse.

Les compositions pour soins dermiques suivant la présente invention peuvent être appliquées par voie topique sur la peau humaine. En particulier, lorsque la peau est en état de xérose ou endommagée, l'application topique des compositions sur le site endommagé empêche les pertes d'eau en provenance du site dermique et elle restaure les membranes de cellules dermiques autour du site dermique. Les compositions pour soins dermiques suivant la présente invention ont été testées du point de vue de l'efficacité dermique dans les exemples de test suivants.

EXEMPLE DE TEST I

Activité thérapeutique contre les maladies acnéiques et effet d'humidification

Il a été testé quinze jeunes hommes qui avaient au moins dix comédons sur une joue. La composition pour soins dermiques obtenue dans l'Exemple I a été appliquée sur leurs visages trois fois par jour, par exemple le matin, à midi et juste avant le coucher. Il a été observé que leurs sites eczémateux étaient nettoyés 6 à 12 semaines après

l'application. Les périodes de temps de traitement étaient différentes selon les individus.

La conductance de la peau a été mesurée avant l'application et de nouveau à trois semaines après l'application, à l'aide d'un hydromètre de surface de peau tel que celui fabriqué par Ibs. Inc., Japon, identifié sous le nom « Skicon-200 ». Les valeurs moyennes sont données dans le Tableau 1 ci-dessous.

10

TABLEAU 1
Résultats de conductance électrique de la peau

Conductance de la peau	
Avant application	Après application
51,2 ± 6,6	200,5 ± 9,7

15

De plus, le taux de perte d'eau trans-épidermique a été mesuré avant l'application et à 3 semaines après l'application, à l'aide d'un évaporimètre tel que celui fabriqué par Servo Med, Suède, identifié sous le nom « Epi ». Les valeurs moyennes sont données dans le Tableau 2 ci-dessous.

20

TABLEAU 2
Perte d'eau trans-épidermique

Perte d'eau trans-épidermique	
Avant application	Après application
50,5 ± 2,5	10,1 ± 3,2

25

Comme il apparaît des données des Tableaux 1 et 2, la composition pour soins dermiques suivant

la présente invention est efficace pour soigner la maladie acnéique et améliorer la perte d'eau trans-épidermique. Ceci démontre que les compositions pour soins dermiques de la présente invention sont très
5 utiles comme humidificateurs pour l'émolliation et l'hydratation de l'épiderme grâce à leur effet sur la fonction de la barrière épidermique.

EXEMPLE DE TEST II

10 Efficacité curative sur la peau endommagée

Efficacité curative sur coupure

La force de tension de la composition sur une blessure par perforation était une mesure de
15 l'efficacité sur la guérison de la blessure. La mesure de la force de tension faisait suite à une procédure de Schute et Domenjoz modifiée.

Des rats Sprague-Dawley mâles ayant un certain niveau de poids ont été adaptés à de
20 nouvelles conditions de séjour à une température de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et sous une humidité de $50 \pm 5\%$ pendant une semaine ou plus, et ils ont été testés lorsqu'ils ne présentaient pas de symptômes anormaux. Au cours de la période de pré-conditionnement et de la période de
25 test les rats étaient laissés libres de s'alimenter en nourriture et en eau. Au cours de la période de test, chacun des rats séjournait dans une cage individuelle.

Les rats étaient groupés en trois panels de
30 cinq. Les cinq rats d'un groupe « blanc » n'ont reçu aucune substance. Pour un groupe témoin, il a été utilisé une pommade base qui est communément employée dans les hôpitaux et les pharmacies.

Après avoir eu les poils du dos coupés à
35 l'aide d'une tondeuse, les rats ont été traités à

l'éther et les sites dermiques exposés ont été stérilisés avec de l'alcool à 70 %. La peau du dos a été incisée depuis un point distant de 3 cm de la ligne du cou jusqu'à un point situé 2 cm plus loin, le long de la ligne centrale, à l'aide d'un couteau chirurgical et le site incisé a été suturé à intervalles réguliers de 0,5 cm. Pour prévenir l'infection, un antibiotique a été injecté par voie intramusculaire une fois par jour pendant quatre jours. Les formulations tests ont été appliquées sur les sites suturés à un certain dosage, une fois par jour à partir du jour de l'opération. A 5 jours après l'opération, les sutures ont été enlevées et au 7ème jour après l'opération, une zone comprenant le site coupé a été excisée à partir du rat et mesurée du point de vue de la force de tension, en utilisant un tensiomètre (C.K., Kim, et al., Kor. Pharm. Sci., vol. 27, No. 2, 139-143, 1997 ; R. Schulte and R. Domenjoz, Med. Pharmacol. Exp., 16, 456-468, 1967).

Les résultats sont donnés dans le Tableau 3 ci-dessous.

TABLEAU 3
Résultats de force de tension

Perte d'eau trans-épidermique	
Groupes testés	Force de tension
Blanc	100
Témoin pommade	125
Selon l'invention	150

A partir des données du Tableau 3, il apparaît que la composition pour soins dermiques

de la présente invention a un remarquable effet curatif sur la peau endommagée. La force de tension plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe « blanc » est supposée devoir être attribuée à l'effet humidifiant de la pommade de base.

EXEMPLE DE TEST III

Mesure de l'effet de guérison des blessures par la technique de la zone blessée

10

L'effet de guérison des blessures de la présente invention a été testé par la mesure de la restauration du site dermique qui avait été blessé par l'excision d'une zone dermique circulaire de 6 mm de diamètre. La mesure de la force de tension faisait suite à une procédure de Wakita modifiée (H. Wakita, et al., J. Invest. Dermatol. 110 : 253-258, 1998).

15

Des rats Sprague-Dawley mâles ayant un certain niveau de poids ont été adaptés à de nouvelles conditions de séjour à une température de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ et sous une humidité de $50 \pm 5\%$ pendant une semaine ou plus, et ils ont été testés lorsqu'ils ne présentaient pas de symptômes anormaux. Au cours de la période de pré-conditionnement et de la période de test les rats étaient laissés libres de s'alimenter en nourriture et en eau. Au cours de la période de test, chacun des rats séjournait dans une cage individuelle.

20

25

Après avoir eu les poils du dos coupés à l'aide d'une tondeuse et complètement éliminés au rasoir, les rats ont été traités à l'éther et les sites dermiques exposés ont été stérilisés avec de l'alcool à 70 %. Une zone de 6 mm de diamètre a été incisée sur la peau du dos en un point distant de 3 cm de la ligne du cou, le long de la ligne centrale,

30

35

à l'aide d'un perforateur de biopsie pour former un traumatisme. Pour prévenir l'infection, un antibiotique a été injecté par voie intramusculaire une fois par jour pendant quatre jours. Les formulations tests ont été appliquées sur les sites traumatisés, à un certain dosage, une fois par jour à partir du jour de l'opération. A 4, 7 et 10 jours après l'opération, des films transparents ont été placés en contact étroit avec les traumatismes et les formes de ces traumatismes ont été tracées avec précision sur les films. La mesure des surfaces des traumatismes a été effectuée en utilisant des copies agrandies à 400 % des films tracés. Le taux de guérison a été calculé selon la formule suivante.

$$\text{Taux de guérison (\%)} = 1 - \frac{\text{Poids de la zone le jour de la mesure}}{\text{Poids de la zone au 1er jour}}$$

Les rats étaient groupés en trois panels de cinq. Les cinq rats d'un groupe « blanc » n'ont reçu aucune substance. Pour un groupe témoin, il a été utilisé une pommade base qui est communément employée dans les hôpitaux et les pharmacies.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 4 ci-dessous.

TABLEAU 4
Effet de guérison des blessures mesuré par la technique de la surface blessée

Groupes testés	Taux de guérison (%)		
	4 jours	7 jours	10 jours
Blanc	15,2	43,4	80,2
Pommade de base	16,6	52,7	92,5
Selon l'invention	22,5	61,0	96,2

Sans causer d'effets secondaires, comme cela a été décrit plus haut, les compositions pour soins dermiques de la présente invention sont de loin supérieures du point de vue pénétration dans la peau et capacité de rétention d'eau aux compositions conventionnelles qui comprennent des céramides et des composants de types différents de ceux des membranes épidermiques. Avec la même composition et les mêmes propriétés structurales que dans les membranes épidermiques, la composition pour soins dermiques de la présente invention fortifie les feuillets bicouches lamellaires intercellulaires du stratum corneum pour qu'elle fonctionne comme une barrière épidermique, ce qui entraîne une grande réduction des pertes d'eau transcutanées et un excellent effet d'hydratation et d'émolliation sur l'épiderme. De plus, la composition pour soins dermiques présente une bonne compatibilité avec les ingrédients thérapeutiques actifs qu'ils soient hydrophobes ou hydrophiles, ainsi qu'une excellente délivrance de médicament. Elle est donc très efficace pour guérir la peau endommagée, en particulier lorsque la peau endommagée est le résultat d'une coupure, d'une brûlure, d'une inflammation ou de l'acné.

La présente invention a été décrite d'une manière illustrative et il doit être entendu que la terminologie utilisée a pour but de décrire plutôt que de limiter. Bien des modifications et variations de la présente invention sont possibles à la lumière des enseignements ci-dessus. Il doit donc être entendu que dans le cadre des revendications figurant en annexe, l'invention peut être pratiquée autrement que ce qui est décrit de façon spécifique.

REVENDICATIONS

1.- Composition pour soins dermiques
comprenant un céramide, du cholestérol, des acides
5 gras, un triglycéride, de la lécithine et de la
phytosphingosine ou ses dérivés.

2.- Composition pour soins dermiques selon
la revendication 1, dans laquelle le céramide est
utilisé en quantité comprise entre 1 et 10% en poids
10 par rapport au poids de la composition.

3. Composition pour soins dermiques selon
la revendication 1, dans laquelle le cholestérol et
les acides gras sont utilisés en quantité comprise
entre 40 et 50% en poids par rapport au poids du
15 céramide employé.

4.- Composition pour soins dermiques selon
la revendication 1, dans laquelle la lécithine et la
phytosphingosine ou les dérivés de celle-ci sont
utilisés chacun en quantité comprise entre 1 et 5 %
20 en poids par rapport au poids de la composition.

5.- Composition pour soins dermiques selon
la revendication 1, dans laquelle le céramide est un
dérivé amide dans lequel un acide gras est greffé sur
le groupe amine de la sphingosine, de la
25 phytosphingosine ou de la sphinganine.

6.- Composition pour soins dermiques selon
la revendication 4, dans laquelle l'acide gras est un
acide gras saturé ou non saturé contenant 6 à 25
atomes de carbone.

30 7.- Composition pour soins dermiques selon
la revendication 1, dans laquelle le cholestérol est
choisi au sein du groupe comprenant le cholestérol,
le sulfate de cholestérol et l'hémisuccinate de
cholestérol.

8.- Composition pour soins dermiques selon la revendication 1, dans laquelle le cholestérol est utilisé en quantité comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids de la composition.

5 9.- Composition pour soins dermiques selon la revendication 1, dans laquelle les dérivés de la phytosphingosine sont sous la forme de sels organiques, de N,N,N-triméthylphytosphingosine ou de tétraacétylphytosphingosine.

10 10.- Utilisation d'une composition pour soins dermiques selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné à guérir la peau endommagée.

15 11.- Utilisation selon la revendication 10, dans laquelle la peau endommagée est le résultat d'une coupure, d'une brûlure, d'une inflammation ou de l'acné.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.